

Notre lauréat 2018, le Doctorant Thomas Bolton, a développé un modèle informatique qui permet de connaître, de manière beaucoup plus précise, les interactions des différents réseaux cérébraux, notamment en état de repos, par exemple comment le réseau visuel stimule le réseau auditif, etc.

Interview

1) En quelques mots, qu'est-ce qu'une IRM fonctionnelle et une IRM fonctionnelle de repos?

Une IRM fonctionnelle, au départ, implique ce qu'on appelle un *scanner IRM*: une sorte de gigantesque aimant produisant de forts champs magnétiques, dans lequel on positionne le sujet dont on souhaite analyser l'activité cérébrale. L'*IRM fonctionnelle*, comme son nom l'indique, permet ainsi de monitorer l'activité (la fonction) du cerveau: pour rappel, l'ensemble de nos capacités cognitives et sensorielles, fût-ce votre faculté à parler, à vous mouvoir ou encore à supporter mon soporifique discours, dépendent à la base d'un échange d'information électrique entre les *neurones*, le type cellulaire le plus étudié du cerveau. Si l'on se projette à l'échelle d'un réseau neuronal (un mm^3 environ), le signal électrique qu'on enregistrerait serait presque instantané, comme vous le voyez sur l'illustration exemple ci-contre. Le signal d'IRM fonctionnelle, cependant, est bien plus lent: il prend plusieurs secondes à se développer.

La raison, c'est qu'il dépend d'une réponse métabolique, et non de l'activité électrique elle-même: lorsqu'une région du cerveau s'active, on observe un influx d'oxygène par des molécules qu'on appelle les hémoglobines; et comme parfois, le hasard fait bien les choses, les propriétés magnétiques de l'hémoglobine oxygénée (avant l'approvisionnement du tissu), et dé-oxygénée (après cet approvisionnement) diffèrent, ce qui est capturé dans le signal mesuré.

Vous vous demandez certainement quel est l'intérêt de se baser sur un signal si indirect et si peu précis temporellement? Outre une tendance masochiste avérée de la majorité des chercheurs, l'explication est que par ce biais, on peut mesurer les réponses de l'entièreté du cerveau, et ce de manière complètement non-invasive.

Pour en venir à la seconde moitié de la question, suite à la flopée de concepts que je viens d'introduire, vous avez certainement envie d'une petite pause; d'une plage de temps pendant laquelle vous seriez libres de laisser votre esprit vagabonder, sans penser à quoi que ce soit en particulier. C'est cela, l'IRM fonctionnelle de repos: on enregistre l'activité cérébrale du sujet sans qu'il s'engage dans une tâche cognitive spécifique.

2) Pourquoi l'IRM fonctionnelle de repos est-elle un outil prometteur, et quels sont ses défis?

L'IRM fonctionnelle de repos est d'abord prometteuse de par sa durée d'acquisition réduite: il faut en effet à peine une dizaine de minutes d'enregistrement pour obtenir des données analysables, comparé à bien plus longtemps pour des protocoles impliquant une tâche. La simplicité du paradigme, et sa courte durée, permettent ainsi d'enregistrer bien plus facilement l'activité cérébrale de populations cliniques, par exemple si celles-ci ont tendance à paniquer plus facilement, ou ne comprennent pas nécessairement les instructions.

Maintenant, au grand dam de certains, nous ne sommes pas des magiciens... et donc, forcément, une analyse se reposant sur moins de données implique une compensation quelque part ailleurs. C'est pour cette raison que les défis principaux, d'après moi, concernent le traitement adéquat des données d'IRM fonctionnelle de repos de sorte à en révéler les subtilités, sans pour autant tomber dans le piège de la sur-interprétation.

3) En quoi les connaissances d'un informaticien sont-elles indispensables et complémentaires au travail des cliniciens, dans ce contexte?

En caricaturant un peu: le clinicien, c'est un peu comme le médecin dans les séries télévisées: il/elle observe les images acquises et conclut, selon son savoir clinique, que le profil d'activité cérébrale est normal ou non.

Toutefois, pour en arriver à ces belles images chamarrées, il est préalablement nécessaire de les obtenir par des étapes de pré-traitement; en déterminant quelles informations montrer exactement (profil d'activation; inter-dépendance statistique; autre); et en établissant à partir de quand les résultats sont suffisamment significatifs pour être interprétés. C'est dans ces démarches que l'informaticien rentre en jeu, et se casse quotidiennement la tête, car les données entrant dans ce processus sont aussi énormes (des centaines de milliers de profils d'activation) que bruitées (souvent, pas plus qu'1% du signal est pertinent)...

4) Pouvez-vous expliquer qu'est-ce que votre modèle étudié par la déconvolution? C'est-à-dire, la corrélation entre les « réseaux cérébraux

fonctionnels à grande échelle » et quels sont ces différents réseaux?

C'est une question difficile, car même certains doctorants en neurosciences auraient, je pense, de la peine à correctement distinguer ces concepts; mais laissez-moi quand même essayer!

La déconvolution est une étape appartenant au traitement en amont de mes données: c'est une manière de *revenir en arrière* en convertissant les signaux d'IRM fonctionnelle (représentatifs du couplage métabolique, comme expliqué au préalable) en activité électrique, s'astreignant ainsi de la lenteur de la réponse initiale. C'est grâce à cette technique, par ailleurs développée par une précédente lauréate du prix Vasco Sanz, que j'ai pu travailler avec une cartographie particulièrement précise des réseaux à grande échelle présents dans le cerveau, dont vous avez quelques exemples ci-contre.

La *corrélation fonctionnelle*, comme on l'appelle, est la dépendance statistique entre deux traces temporelles. Les deux réseaux mis en évidence ci-contre, par exemple, sont fortement corrélés fonctionnellement car lorsque l'un devient actif, l'autre fait de même. Par ailleurs, dans le cas présent, ce sont deux réseaux impliqués dans le traitement des données visuelles, c'est donc une propriété somme toute attendue.

Mon idée principale a été de chercher à étendre cette information: car une forte corrélation ne dit pas quel réseau influence l'autre; il n'y a pas de rapport de *causalité*. Pour l'expliquer simplement, les modèles que j'ai développés permettent, après moults calculs, de... dessiner une flèche plutôt qu'une ligne!

5) En quoi l'approche guidée par les données récoltées (data-driven), plutôt que celle qui découle d'une hypothèse de départ, permet-elle une nouvelle ouverture dans l'analyse des signaux d'IRM fonctionnelle?

Prenons un exemple concret pour illustrer ce point: des sujets sont placés dans un scanner IRM, et pendant une première moitié d'enregistrement, regardent un film. Celui-ci contient une myriade de stimuli sensoriels et sociaux, qui vont exciter différentes parties du cerveau. Avec une approche *traditionnelle* (hypothèse de départ), on pourrait par exemple définir une caractéristique du film comme les moments *fun* ou *scientifiques*, et explorer, par des modèles appropriés, quelles régions du cerveau s'activent (et comment) en réponse. Certains de mes collègues ici présents développent des outils pour s'attaquer à cette problématique, en soi déjà fascinante.

Maintenant, considérons la seconde moitié de l'enregistrement: les sujets sont au repos. Or, nous avons chacun notre propre manière d'être au repos: certains d'entre nous rêvassent, d'autres font le vide, se remémorent des événements passés, projettent la suite de leur soirée... Dans ce cas, on ne peut pas utiliser une hypothèse de départ de la même manière, car la dynamique de l'activité neuronale est différente chez chacun de nous, de par la diversité des processus introspectifs possibles! Il faut donc, à la place, se baser sur des approches de *reverse engineering* (data-driven), où l'on va extraire un modèle à partir des données elles-mêmes, puis se baser dessus pour formuler des distinctions (par exemple, quand certains individus ont rêvassé durant le scan). Cette méthodologie

globale consiste elle aussi en un pan analytique très vaste.

6) Expliquez comment vous êtes parti de données simulées pour construire votre modèle informatique, et à quel point la précision de celui-ci s'est vérifiée avec des données expérimentales.

Le but de mon modèle, c'est de comprendre comment un réseau neuronal donné va influencer les autres. Donc, c'est exactement ce que j'ai simulé: j'ai créé de *fausses données* dans lesquelles on retrouve ce genre d'interactions, et vérifié que mon modèle retrouvait ces relations de manière précise.

Considérez l'exemple ci-contre: j'ai simulé le profil d'activation de trois réseaux, en injectant les rapports de causalité que vous observez sur la représentation graphique: le réseau 2, lorsqu'il devient actif, va augmenter le degré d'activation des deux autres réseaux. Avec les outils *classiques* (par exemple, les mesures de corrélation dont on a parlé tout à l'heure), on ne retrouve pas la directionnalité du processus, et en plus, les résultats sont partiellement erronés! Avec ma méthode, on est par contre très proche de la réalité.

Sur les données expérimentales (ces fameux réseaux neuronaux et leurs profils d'activité), j'ai ensuite observé que ces interactions étaient également présentes; et ce, malgré plusieurs étapes analytiques différentes ayant pour but de conserver uniquement les interactions les plus significatives. Je ne les détaillerai pas ici car, même si nous restons raisonnablement proche des HUG, je n'ai pas envie d'envoyer la moitié de l'auditoire à l'hôpital pour cause de migraine carabinée.

7) A quels types de pathologies ces informations vont-elles servir?

Ces informations sont pertinentes dans la compréhension de toute pathologie dans laquelle la communication entre plusieurs réseaux neuronaux joue un rôle. Il s'avère qu'en particulier, un modèle influant du fonctionnement cérébral de haut niveau a été émis ces dernières années: le *triple network model*.

Dans cette description, on retrouve les réseaux impliqués dans les processus introspectifs (la mémoire, la rumination, etc.), et ceux jouant un rôle dans les capacités *extraspectives* (tournées vers l'extérieur), dans un équilibre régulé par les réseaux de salience, qui reçoivent les stimuli externes et, en fonction de ces informations, régulent la balance entre introspection et extraspection.

On retrouve ainsi des liens causaux entre réseaux, c'est-à-dire des échanges d'information qui peuvent être capturés par mes modèles. Or, plusieurs pathologies à grande échelle, cérébralement parlant, prennent potentiellement source dans ces interactions-mêmes! Ainsi, la schizophrénie implique-t-elle un déséquilibre entre processus introspectifs et extraspectifs (hallucinations, troubles de la concentration); la dépression va de pair avec des ruminations excessives; l'autisme est, entre autres, associé à un manque de salience attribué à certains stimuli (pas davantage d'intérêt envers les personnes que les objets).

* * *